

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR PROF. GEORGES BICKEL

Artériosclérose, cholestérol et médicaments hypocholestérolémiants

(à propos de quelques essais cliniques entrepris à l'aide
de l'amide de l'acide phényl-éthyl-acétique, ou hypostérol)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ebrahim GABBAY

DE

TÉHÉRAN (IRAN)

THÈSE N° 2364

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR PROF. GEORGES BICKEL

Artériosclérose, cholestérol et médicaments hypocholestérolémiants

(à propos de quelques essais cliniques entrepris à l'aide
de l'amide de l'acide phényl-éthyl-acétique, ou hypostérol)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ebrahim GABBAY

DE

TÉHÉРАН (IRAN)

THÈSE No 2364



GENÈVE

COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE

1957

*La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur
G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre,
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 15 février 1956.

Le Doyen : Fernand CHATILLON.

Thèse N° 2364.

Je remercie vivement M. le Professeur G. BICKEL pour la bienveillance avec laquelle il a présidé à l'élaboration de ce travail. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a été donné de suivre dans son service.

Que M. le Docteur Odier trouve ici l'expression de ma vive gratitude pour les directives, les conseils et la bienveillante attention qu'il n'a cessé d'accorder à ce travail.

A mes parents

A ma femme

PLAN

- I. Introduction
- II. Artériosclérose et cholestérol
- III. Artériosclérose et lipoprotéines
- IV. Origine du cholestérol
- V. Rôle de l'alimentation dans l'artériosclérose
- VI. Médicaments hypocholestérolémians
- VII. L'acide phényl-éthyl-acétique
- VIII. Recherches personnelles
- IX. Sommaire
- X. Bibliographie

I. INTRODUCTION

Il peut paraître un peu téméraire d'aborder, après tant d'autres, un problème aussi périlleux que celui de l'artériosclérose, dont l'étude sous-entend aujourd'hui la mise en œuvre de moyens d'investigation perfectionnés et souvent très compliqués auxquels nous avons dû précisément renoncer. Néanmoins, nous pensons que le plus modeste travail accompli dans cette direction se justifie non seulement parce que l'artériosclérose est l'une des maladies de l'homme les plus répandues et les plus meurtrières, mais surtout par le fait que les ressources thérapeutiques vraiment efficaces mises à notre disposition pour la combattre sont encore bien modestes.

D'innombrables recherches contemporaines ont permis de mettre en relief les étroites relations qui existent entre l'artériosclérose et certains troubles du métabolisme lipidique au centre desquels ceux du cholestérol occupent une place prépondérante. L'hypercholestérolémie représente non seulement un des traits caractéristiques de l'artériosclérose, mais aussi un phénomène pathologique commun à de nombreuses maladies prédisposant à cette affection. C'est pourquoi il a paru dès longtemps logique, pour traiter les artérioscléreux, de prendre, en plus de précautions diététiques destinées à restreindre l'apport exogène de cholestérol, des mesures d'ordre médicamenteux plus directement efficaces sur le métabolisme perturbé du cholestérol. Et c'est dans ce sens que l'on a depuis longtemps préconisé l'emploi de médicaments tels que l'iode ou les extraits thyroïdiens, et que l'on propose aujourd'hui des préparations dites lipotropes, dont certaines sont composées de plusieurs substances différentes,

mais dont les autres ne sont formées que d'un seul corps de formule plus ou moins simple. Ayant pu disposer d'un médicament de cette dernière catégorie, le « phényl-éthyl-acétamide », nous avons pensé utile d'en vérifier, sinon l'effet clinique, bien difficile à apprécier en l'occurrence, du moins l'action métabolique sur la cholestérolémie.

II. Artériosclérose et cholestérol

En raison de l'étendue des ravages qu'elle occasionne dans la population du monde occidental, l'artériosclérose a été baptisée « le capitaine de la mort ». D'après WAKERLIN, le 50 % des décès d'Europe Occidentale lui est imputable, et des statistiques établies en 1951 aux Etats-Unies ont révélé que 8 millions et demi de sujets sont atteints, dans ce pays, d'artériosclérose !

Si l'on répète couramment que « nous avons l'âge de nos artères », il n'en reste pas moins que nous ne pouvons plus aujourd'hui considérer l'artériosclérose comme une conséquence inexorable de l'âge. Car, sans vouloir méconnaître l'influence du vieillissement sur le développement de la maladie vasculaire, il faut bien avouer que cette influence est souvent en défaut, certains jeunes gens présentant de l'athéromatose des coronaires (ORLIANSKY et ASKANAZY), alors que des vieillards en sont parfois totalement exempts (GRODDECK). Dans l'ignorance où nous sommes de l'origine exacte de l'artériosclérose, à quels facteurs en attribue-t-on du moins l'apparition ?

A certaines influences générales d'abord, telles que le genre humain, dont l'artériosclérose est le triste apanage ; certaines races plus prédisposées que d'autres ; l'hérédité (athérosclérose familiale) ; le sexe, les hommes étant plus précocement atteints que les femmes, certaines dysfonctions endocriniennes telles que le myxœdème, l'obésité, le diabète, enfin le genre de vie (sujets surmenés des villes accomplissant un travail sédentaire).

Un autre groupe de facteurs sont représentés par certaines conditions mécaniques auxquelles sont soumises nos artères (hypertension, remous causés par les embranchements vasculaires, etc.).

Mais tous ces facteurs ne jouent pourtant qu'un rôle secondaire, la pathogénie de l'athéromatose ressortissant au premier chef à un

trouble profond du métabolisme des lipides, et avant tout du cholestérol.

Cette conception métabolique de l'athéromatose se fonde sur un nombre considérable de travaux d'inégale valeur, mais dont l'imposante convergence vers les mêmes conclusions ne permet plus guère de mettre en doute le rôle du cholestérol dans l'éclosion de cette maladie.

1. *Le taux du cholestérol sanguin* s'élève avec l'âge, parallèlement au développement de l'artériosclérose. D'après certaines statistiques, la cholestérolémie est en moyenne de 1,95 g/l chez les individus âgés de 20 à 30 ans, et de 2,45 g/l chez des sujets de 50 à 60 ans (GERTLER). Qui plus est, la cholestérinémie se montre plus importante chez les coronariens, puisque ces derniers accusent un taux moyen de 2,54 g/l entre 20 et 30 ans, et 3,0 g/l entre 40 et 50 ans, selon le même auteur. Ces faits sont d'observation courante et ont été vérifiés maintes fois, ce qui explique qu'on ait été tenté d'établir un parallélisme étroit entre artériosclérose et hypercholestérolémie. Trop étroit cependant, puisque l'on s'est aperçu qu'en fait, la cholestérolémie subit des fluctuations insignes non seulement au cours de mois ou d'années chez les mêmes personnes, mais même en l'espace d'une journée ou de quelques heures (STEINER et DOMANSKY ; MAN et PETERS). D'autre part, les constatations anatomo-pathologiques et les taux du cholestérol plasmatique sont souvent discordants. Si bien que l'on tend actuellement à dénier toute valeur à ce trouble humoral et à ne plus voir en lui le reflet obligé des altérations lipidiques de la paroi artérielle. Mais peut-être va-t-on trop loin dans ces dénégations, le dosage du cholestérol restant malgré tout un des seuls tests biologiques d'accès facile et de pratique courante que nous ayons à notre disposition pour objectiver, grossièrement il est vrai, une déviation du métabolisme lipidique. C'est la raison pour laquelle, à défaut d'autres méthodes plus complexes et plus modernes, nous nous sommes contentés du test de la cholestérolémie pour apprécier l'effet de la substance hypocholestérolémiante de synthèse choisie dans ce travail.

2. *L'analyse chimique des plaques d'athérome* y a révélé la présence d'une forte proportion de cholestérol sous différentes formes (libre, estérifiée ou dérivée) et de phospholipides (lécithine). Le contenu en cholestérol de la paroi aortique augmente d'ailleurs avec l'âge, alors même qu'aucun athérome n'est macroscopiquement visible.

3. *Diverses affections s'accompagnant d'hypercholestérolémie* prédisposent sans conteste à l'artériosclérose. Tel est le cas du myxœdème, de la néphrose lipoïdique, du diabète sucré, et de maladies plus exceptionnelles telles que la xanthomatose et l'hypercholestérolémie familiales. Sur ces faits repose peut-être un des arguments les plus valables en faveur de la théorie cholestérolique de l'artériosclérose.

4. Les résultats des *statistiques de la médecine géographique* nous offrent aussi de nombreux éléments parlant en faveur de cette théorie. Nous ne faisons que rappeler les différences observées entre les peuples essentiellement nourris d'aliments végétaux (Orientaux) et les populations soumises dès l'enfance à un régime riche en graisses d'origine animale et notamment en cholestérol (Occidentaux). Les premiers sont peu enclins à développer des lésions athéromateuses, alors que les seconds le sont à un haut degré (SNAPPER). D'autre part, les privations alimentaires auxquelles les Allemands ont délibérément soumis de nombreux pays durant la Deuxième guerre mondiale ont entraîné très généralement une baisse de la morbidité cardio-vasculaire, les restrictions ayant porté essentiellement sur les matières grasses (HENSCHEN ; DEDICHEN ; MALMROS ; ROCH et BESSER).

5. Les *recherches expérimentales* enfin, inaugurées par ANITSCHKOW en 1913, et poursuivies jusqu'à l'heure actuelle, ont montré qu'il était possible d'engendrer des lésions artérielles athéromateuses chez certains animaux en les gavant de nourriture particulièrement riche en cholestérol. Le lapin se prête assez bien à cette expérience, ainsi que la poule (DAUBER et KATZ) qui est d'ailleurs encline à développer spontanément des lésions artérielles dès l'âge de 6 mois, et dont les athéromes « provoqués » sont proportionnels à la quantité de cholestérol ingéré et à la durée de l'expérience. Chez les animaux omnivores, on parvient aux mêmes résultats, non sans recourir à certains artifices, qui ôtent à ces recherches une partie de leur valeur : administration d'antithyroïdiens de synthèse (thiouracil) au chien (STEINER), d'hormones sexuelles féminines au poulet (CHAIKOFF), de substances néphrotoxiques aux rats (WISSLER), ou encore privation du singe en vitamine B₆ (pyridoxine ou adermine) (RINEHART). On serait, inversement, parvenu à faire régresser des athéromes expérimentaux en réduisant l'apport des lipides et du cholestérol (DAVIDSON). En revanche, BRAGDON a observé

la disparition spontanée des plaques athéromateuses du lapin, ce qui amoindrit quelque peu la valeur des expériences de DAVIDSON.

Mais l'introduction de cholestérol marqué par du tritium (H^3) dans la nourriture des lapins a donné l'occasion à BIGGS et KRITCHEVSKY de retrouver ce cholestérol radioactif dans les plaques d'athéromatose des animaux. Un phénomène semblable fut observé par le même auteur chez un sujet humain autopsié peu après le début de l'expérience.

Les résultats concordants d'une telle variété et d'un si grand nombre de travaux nous obligent à considérer l'athéromatose comme la conséquence d'un trouble profond du métabolisme des lipides et plus spécialement du cholestérol. Mais les modalités de ce trouble restent mystérieuses. On ignore encore si elles sont en rapport avec le catabolisme, le transport ou la biosynthèse de certains lipides, et du cholestérol en particulier. D'aucuns vont même plus loin aujourd'hui. En raison de la précocité des lésions histologiques constatées au niveau de la paroi de certaines artères à un âge où les plaques d'athérome ne sont pas encore macroscopiquement apparentes, ils tentent un audacieux rapprochement entre l'athéromatose et les maladies du collagène...

III. Artériosclérose et lipoprotéines

On sait actuellement que le cholestérol ne se trouve pas dans le sang en solution moléculaire, mais au contraire combiné ou lié à certains lipides ou protides sous forme de grosses particules. Ces combinaisons et ces particules ont reçu diverses dénominations selon les auteurs et les méthodes d'analyse employées. Celles qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études sont les « *lipoprotéines* », dont les variations, au cours de l'artériosclérose et d'autres maladies, commencent à peine à être connues. Bien que nous n'ayons pas eu à notre disposition les moyens techniques de les déterminer ni, par conséquent, la possibilité d'en tenir compte dans notre travail parallèlement aux dosages de la cholestérolémie, nous estimons ne pas pouvoir les passer sous silence en raison de l'importance croissante qu'elles acquièrent aujourd'hui dans l'étude de l'artériosclérose. Nous ouvrons donc à leur propos une courte parenthèse.

Si dans la pratique courante, seul le cholestérol et son taux sanguin sont envisagés dans leurs rapports avec l'athéromatose, ce qui

est un peu sommaire, nous le reconnaissons, des recherches plus précises ont montré qu'en réalité le cholestérol, ainsi que nous l'avons dit plus haut, se trouve dans le sang combiné avec certains lipides ou protides plasmatiques. KELLNER et ses collaborateurs ont insisté sur l'intérêt du rapport cholestérol/phospholipide, rapport qui s'élèverait en cas d'athéromatose. BARR a signalé que, dans cette maladie, ce sont les molécules de cholestérol liées aux β -lipoprotéines qui prennent le pas sur celles qui sont unies aux α -lipoprotéines. MORETON dénomme « macrochylomicrons » les grosses particules contenant du cholestérol et apparaissant dans le sérum des individus ayant absorbé un repas riche en graisse ; or ces particules se retrouvent dans le sang des sujets prédisposés à l'athéromatose. Enfin, l'on doit à GOFMAN et à son école, les travaux modernes qui, utilisant la méthode d'ultracentrifugation de Svedberg, ont mis au point la détermination qualitative et quantitative des lipoprotéines, dont certaines classes, les Sf 12-20, sont prédominantes dans l'athéromatose, et d'autres, les Sf 20-100, dans diverses maladies hypercholestérolémiantes. Plus pratiques sont les procédés basés sur l'électrophorèse sur papier, qui fournissent des « lipidogrammes » aisément lisibles (RAYNAUD). Leur usage se répand de plus en plus grâce à leur simplicité, bien que les courbes obtenues par cette méthode ne soient pas entièrement superposables à celles de l'ultracentrifugation.

IV. Origines du cholestérol

L'origine du cholestérol contenu dans l'organisme, et circulant dans le sang, est double, à la fois exogène et endogène.

a) *Origine exogène.* L'apport quotidien de cholestérol par une alimentation normale est approximativement de 1 g. Mais il n'existe, semble-t-il, aucune relation dûment établie entre le taux de la cholestérolémie et l'apport extérieur journalier de ce lipide, du moins aussi longtemps que cet apport ne dépasse pas certaines limites. En effet, pour que le taux sanguin du cholestérol se modifie en plus ou en moins sous l'influence de l'alimentation, il faut que cette dernière soit ou très riche en lipides, fournissant par exemple 8 g de cholestérol par jour et plus encore de lécithine, ou au contraire très pauvre (régime strict du type Kempner, riz-fruits-sucre). Si bien que l'on se tromperait lourdement en attribuant les fluctuations

ou les anomalies de la cholestérolémie au seul cholestérol exogène sans tenir compte du cholestérol élaboré au sein de l'organisme.

b) *Origine endogène.* Un animal soumis à un régime strictement végétarien, donc entièrement privé de cholestérol et de graisses d'origine animale, conserve un taux sanguin de cholestérol immuable. Le cholestérol doit donc être synthétisé dans le corps, pour remplacer celui qui est éliminé sous forme de coprostérol dans les selles. On sait actuellement que la glande hépatique est la source principale du cholestérol endogène, qui s'élabore à partir de l'acétate et dont la formation passe par des intermédiaires hydrocarbonés du type squalène. Des précisions ont été données à ce sujet par LONDON et RITTENBERG, qui ont fait ingérer à des souris de l'acétate marqué au deutérium et qui ont pu montrer : 1. que le cholestérol sanguin de ces rongeurs renfermait trois fois plus de deutérium que leurs humeurs, et 2. que le taux du deutérium lié au cholestérol est nettement plus élevé dans le foie que dans les autres tissus. D'autres organes tels que la cortico-surrénale, le rein, la peau, le cerveau, la paroi intestinale et même celle de l'aorte, sont capables d'élaborer du cholestérol, mais dans une faible mesure il est vrai. La production quotidienne du cholestérol endogène dépasse non seulement les quantités absorbées avec l'alimentation, mais aussi, et de beaucoup, les besoins de l'organisme. On l'estime à 2 g environ par jour.

Il faut reconnaître que la connaissance de ces faits est de nature à faire naître le doute dans l'esprit de ceux qui préconisent des régimes de restriction cholestérolique draconiens pour lutter contre l'athéromatose. Nous pensons néanmoins utile de donner quelques indications sur le rôle de l'alimentation et des régimes dans la fréquence de l'artériosclérose.

V. Rôle de l'alimentation dans l'artériosclérose

Nous avons rappelé plus haut, brièvement, quelques conclusions auxquelles sont parvenus ceux qui se sont attelés aux problèmes des relations de l'artériosclérose et de l'alimentation sous l'angle de la médecine statistique et souvent géographique, la statistique apparaissant en effet comme un des moyens légitimes d'aborder ce problème chez l'homme. Nous rapportons ici, comme exemple, les éléments de l'une d'entre elles.

MORRISON a contrôlé durant plus de trois ans 100 sujets souffrant d'artériosclérose des coronaires, dont 50 étaient soumis à un régime ne contenant que 20 à 25 g de graisse et 75 mg de cholestérol par jour, et dont les 50 autres n'étaient astreints à aucun régime particulier (témoins). L'auteur constata, chez ceux qui suivaient ce régime, une diminution des troubles coronariens et une fréquence moindre des décès (7, soit 14 %) par rapport aux témoins (15, soit 30 %), ainsi qu'un abaissement très net du taux du cholestérol (de 312 à 220 mg % en moyenne) et des lipides totaux du sérum (de 840 à 570 mg % en moyenne). Ce genre de travail tend naturellement à souligner l'influence bienfaisante d'un régime suivi pendant une période prolongée, et se trouve confirmé par nombre de rapports analogues.

En effet, plusieurs statistiques ont été publiées, après la Deuxième guerre mondiale, dans les pays mis à mal par les Allemands de 1940 à 1945. Leurs auteurs, DEDICHEN, HENSCHEN, MALMROS, MORRISON, DOCK, auxquels on peut adjoindre ROCH et BESSER, parviennent tous aux mêmes conclusions, à savoir que la morbidité et la mortalité dues aux affections cardio-vasculaires en général, et à l'artériosclérose en particulier, ont diminué dans de fortes proportions à la suite des restrictions alimentaires, et notamment des privations en graisses animales et en cholestérol.

Et pourtant, si ces conclusions paraissent au premier abord bien fondées, elles ne résistent peut-être pas entièrement à la critique. Car les objections qu'on leur a opposées ne sont pas sans valeur. 1. Les délais qui s'écoulent entre le début de la sous-alimentation et le fléchissement de la morbidité cardio-vasculaire, quelques semaines ou 2 à 3 mois seulement, sont bien un peu courts pour que l'évolution d'une maladie aussi chronique que l'athéromatose soit si rapidement modifiée (BARR). 2. Il semble que ce ne soit pas seulement les maladies coronaires qui sont influencées par les régimes de restriction, mais aussi les phénomènes thrombo-emboliques qui leur font suite. Or l'atténuation de ces phénomènes peut à coup sûr se manifester plus rapidement que celle de l'artériosclérose, affection si lentement évolutive (BARR). 3. Les restrictions n'ont pas porté électivement que sur les graisses animales ou les aliments riches en cholestérol, mais aussi et surtout sur les *calories*. 4. Enfin, l'importance de la biosynthèse du cholestérol endogène, dont nous avons déjà parlé, tend à reléguer au second plan celle du cholestérol exogène.

Tant et si bien que si l'on s'efforce de tenir un compte équitable de tous les arguments avancés en faveur ou contre l'utilité d'un ré-

gime destiné à combattre l'artériosclérose, et si l'on veut bien ne pas négliger l'avis des spécialistes en la matière (BARR, EDER, KELLNER, GOLD, WAKERLIN, WALKER, etc.) on parvient à la conclusion que le régime alimentaire à imposer aux artérioscléreux (coronariens, claudicants, etc.) doit être pauvre en calories, accessoirement peu salé, mais qu'il peut rester harmonieusement composé (ODIER).

VI. Medication « hypocholestérolémiante »

Le rôle joué par les régimes exempts de cholestérol (c'est-à-dire privés de nos aliments et condiments les meilleurs : crème, beurre, œufs, etc.) sur l'hypercholestérolémie et sur l'évolution de l'athéromatose, étant infidèle, contesté même, comme on vient de le voir, il est compréhensible que l'on ait cherché à agir d'autre façon. Ainsi est née la médication « hypocholestérolémiante » qui, après de timides et décevants essais, prend depuis quelques années un remarquable essor.

En effet, les moyens pharmacologiques dont on dispose aujourd'hui pour normaliser la cholestérolémie sont beaucoup plus nombreux qu'autrefois, sinon plus actifs. A l'exclusion de la *thyroxine*, dont tout le monde admet l'effet hypocholestérolémiant, mais qui reste inapplicable dans ce but, il est peu de médicaments administrés dans ce dessein qui jouisse de l'approbation générale. L'*iode* lui-même, qui agit dans un certain nombre de cas (BINET et coll.) et dont la réputation d'anticholestérolique semblait assez bien assise, rencontre des détracteurs qui ne reconnaissent guère d'action à l'iodure de potassium (TURNER et STEINER).

Certains cholérétiques, de formule chimique compliquée, ont donné occasionnellement des résultats intéressants sur la cholestérolémie, l'abaissant de 10 à 30 %. Tels sont le *cynara scolymus*, et le trithio-paraméthylphénylthiophène par exemple (COTTET et coll.).

Beaucoup plus intéressantes semblaient devoir être les substances dites *lipotropiques*, ainsi nommées parce qu'elles empêchent la stéatose du foie en mobilisant les graisses, et parmi elles le cholestérol, de la glande hépatique. Ces substances, au nombre desquelles on peut citer la choline, l'inositol, la méthionine, l'hormone lipocaïque aussi, contribuent à réduire l'athérome provoqué expérimen-

talement chez le poulet et le lapin. Bien que ces résultats aient encouragé certains auteurs à tester ces substances dans l'athéromatose humaine, leur action sur la cholestérolémie ne paraît pas très définie, et les résultats de leur emploi ne sont pas sans contradiction (DAVIDSON ; LEINWAND et MOORE ; WEISS, etc.). Il existe néanmoins sur le marché un certain nombre de spécialités pharmaceutiques contenant une ou plusieurs substances lipotropiques. Comme exemple, nous pouvons citer le « *lipostabil* » Nattermann, de Cologne. Cette préparation, à base de choline et d'inositol, est en fait un mélange de nombreuses substances telles que : acides gras non saturés, ester de l'acide oléique, rhodanate de K, théophylline et d'autres encore. D'après MEYER, et POLLAK également, le « *Lipostabil* » réunirait des propriétés vasotropes et lipotropes dont l'aboutissant serait une augmentation de la cholestérololyse, une meilleure stabilité du sérum quant à ses composants lipidiques, et une vasodilatation favorable. Il paraît facile à absorber, sa posologie n'étant que de 3 à 5 gouttes par jour. Mais le prix en reste élevé. Autre exemple, le « polysorbate 80-méthionine-inositol » qui entraînerait, selon SHERBER, une chute significative de la cholestérolémie.

Certains *phytostérols* ont été récemment préconisés dans la lutte contre l'hypercholestérolémie et ont donné, semble-t-il, des résultats plus fermes (POLLAK ; SIPERSTEIN ; PETERSON ; etc.). Mais les travaux sont un peu trop récents pour nous permettre d'en juger. Parmi eux, le « *Sitosterol* » a été proposé récemment (BARBER).

Une place d'honneur doit naturellement être réservée à l'*héparine* bien étudiée par TAMCHES, par ENGELBERG, RINZLER, GRUNER LEVINSKY et beaucoup d'autres encore, et par GOFMAN et son école, qui ont montré que cette substance est le seul agent pharmacologique connu qui, administré par voie parentérale, entraîne une diminution des lipoprotéines de grandes dimensions au profit des lipoprotéines normales (JONES, GOFMAN, etc.) et pourrait de ce fait redresser la situation lipidique du sérum des athéromateux. Parmi les spécialités pharmaceutiques proposées, nous ne saurions omettre la « *Liquémine* » Roche, d'un emploi très fréquent chez les artérioscléreux. Nous citons également le « *Hep-Nine B* » de Columbus Pharm. Co (Ohio). Bien qu'il contienne de l'héparine, laquelle en représente le principal élément actif, ce produit semble devoir ses propriétés bénéfiques également à la choline, à la vitamine B₁₂, à l'acide folique et à la niacinamide. On aurait observé, à la suite de son administration, une chute rapide des chylomicrons (READ). Il doit naturellement être injecté par voie parentérale, ce qui offre,

pour des traitements à prolonger, quelques inconvénients d'autant plus que la dose prescrite est de 1 à 2 cc une à deux fois par jour.

Les *extraits de placenta* sont peut-être à l'aube d'une brillante carrière, si l'on en croit deux médecins de Heidelberg, KUHN et KNUCHEL. Se basant sur le fait que les fœtus et nouveau-nés ont un taux de cholestérol et de lipoprotéines très bas, même lorsque la mère présente une augmentation de concentration sérique de ces deux substances, les deux auteurs allemands pensent qu'il doit exister au sein du placenta un facteur qui tend à diminuer le taux de ces lipides. Ils ont donc traité une série d'artérioscléreux à l'aide de cellules fraîches de placenta de mouton conservées par lyophilisation dans le vide, préparation nommée « Siccacell » (Pharmakon). D'après eux, il se serait produit en 4 à 6 semaines, à la suite de cette thérapeutique, une diminution, ou la normalisation des taux sanguins du cholestérol et des lipoprotéines, ce qui n'aurait pas eu lieu chez les témoins. Malgré l'intérêt de ces travaux, nous ne disposons pas encore d'assez de recul pour en juger de façon définitive.

Nous ne possédons que trop peu de renseignements pour insister sur d'autres corps tels que l'*hormone lipocaïque* ou le *tocophérol*, proposés récemment pour rectifier les cholestérolémies anormales.

VII. L'acide phényl-éthyl-acétique

Devant les difficultés rencontrées par tant de chercheurs dans leurs tentatives de découvrir une substance vraiment hypocholestérolémiante, difficultés qui tiennent sans doute à la fois à l'étonnante stabilité du cholestérol quels que soient régimes et traitements prescrits, et à sa remarquable régulation assurée par la biosynthèse endogène, quelques auteurs français ont axés leurs efforts dans une nouvelle direction.

REDEL et COTTET ont cherché à simplifier la molécule des acides biliaires, si proche de celle du cholestérol, et ont synthétisé quatre-vingts corps apparentés aux acides acétiques disubstitués, corps qui se sont montrés doués de propriétés cholérétiques puissantes, tout au moins chez le rat. Parmi tous ces produits, REDEL et COTTET ont retenu ceux de la série de l'acide phényl-éthyl-acétique, et en ont testé l'action sur la cholestérolémie pour les deux motifs suivants : 1. La cholérèse entraînant une certaine élimination du

cholestérol par la bile, cela fait penser que des cholérétiques peuvent contribuer à abaisser la cholestérolémie. 2. D'autre part, et le deuxième argument est plus pertinent, la synthèse du cholestérol débutant à partir des acétates, il paraît justifié et logique d'essayer d'entraver cette synthèse en procurant à l'organisme un « métabolite-ersatz » sous la forme d'acide acétique disubstitué.

Le corps choisi par les auteurs parisiens, l'acide phényl-éthyl-acétique, répond à la formule développée suivante :



Il se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 43-44 degrés. Il est très soluble dans la plupart des solvants organiques, à l'exception de l'éther de pétrole.

Recherches expérimentales. — Force est de reconnaître que, du point de vue expérimental chez le rat, l'acide phényl-éthyl-acétique employé sous la forme de son sel sodique, a donné à ses promoteurs d'intéressants résultats.

L'action sur la cholestérolémie des rats est indubitable. Elle se traduit, selon la dose choisie, par un abaissement moyen de 6,7 à 10 % du taux du cholestérol de ces animaux (COTTET, REDEL, KRUMM-HELLER et TRICAUD). Elle se manifeste également par le maintien d'une cholestérolémie basse à 58 mg % tout au long de la croissance des rats, alors que, dans les conditions habituelles, ce taux s'abaisse de 80 mg (6me semaine) à 58 mg % à la 11me semaine, et qu'il remonte ensuite progressivement pour atteindre 73 mg % à la 40me semaine (BARGETON, KRUMM-HELLER et TRICAUD).

Le nouveau produit influence d'autre part, chez le rat et le poulet, la protidémie qui accuse une augmentation de sa fraction albuminique et une diminution des globulines du groupe β surtout, toutes modifications contrôlées par électrophorèse selon Tiselius. Cette constatation a sa valeur, puisque l'on sait le rôle que jouent les globulines β et les lipoprotéines (comprises dans les globulines sur les schémas électrophorétiques) dans les processus athéromateux.

Par ailleurs, les auteurs n'ont relevé aucune action de l'acide phényl-éthyl-acétique sur le métabolisme basal, la tension artérielle

ou la respiration des animaux, rats ou lapins. L'effet cholérétique est variable suivant l'espèce testée : inexistant chez le lapin, il est faible chez le chien et le cobaye, mais très net chez le rat.

La toxicité est pratiquement nulle. Enfin, l'examen histologique de plusieurs parenchymes (foie, reins, surrénales) des rats sacrifiés après un traitement de 4 semaines à des doses de 132,8 mg par kg du sel sodique de cet acide, n'a révélé aucune modification particulière.

Essais cliniques. — Pour l'emploi en clinique humaine, les auteurs ont adopté l'amide de l'acide phényl-éthyl-acétique (préparation 4128 Th, qu'ils ont baptisée « Hypostérol ») afin de ne pas administrer inutilement du sodium à leurs malades.

L'on doit à COTTET, MATHIVAT et REDEL l'exposé des premiers essais cliniques entrepris à l'aide de ce médicament. Leur expérience porte sur 102 sujet, qu'ils répartissent d'après leur cholestérolémie, en 5 groupes :

- 1) 6 sujets dont la cholestérolémie est supérieure à 3,5 g/l
- 2) 18 sujets dont la cholestérolémie est comprise entre 3 et 3,49 g/l
- 3) 34 sujets dont la cholestérolémie est comprise entre 2,50 et 2,99 g/l
- 4) 32 sujets dont la cholestérolémie est comprise entre 2 et 2,49 g/l
- 5) 12 sujets dont la cholestérolémie est comprise entre 1,50 et 1,99 g/l

Le pourcentage d'abaissement est d'autant plus prononcé que la cholestérolémie est plus élevée au départ. Il est respectivement de 40 %, 26 %, 29 %, 11 % et 3 % pour ces 5 groupes de malades. Comme on le voit, l'effet est pratiquement nul lorsque le taux du cholestérol sérique est initialement normal. Les échecs, absents dans la catégorie des taux supérieurs à 3,5 g/l, deviennent en revanche de plus en plus nombreux au fur et à mesure que les taux se rapprochent de la normale.

La dose d'Hypostérol doit être d'autant plus forte, et la durée minima du traitement d'autant plus longue, que la cholestérolémie initiale est plus élevée : à partir d'une cholestérolémie de 3 g/l, les

auteurs prescrivent 3.20 g par jour d'Hypostérol pendant 8 à 12 semaines ; lorsque la cholestérolémie est inférieure à 3 g/l, 2,40 g par jour pendant 4 à 8 semaines.

Quant aux effets secondaires, les auteurs ne signalent que de rares réactions digestives du type dyspepsie acide banale, facilement corrigée, disent-ils, par les moyens usuels, poudres alcalines et médicaments à base d'alumine.

VIII. Recherches personnelles

En raison du choix restreint de médicaments réellement actifs sur l'hypercholestérolémie, et devant les résultats somme toute encourageants obtenus par COTTET et ses collaborateurs à l'aide de l'Hypostérol, nous nous sommes décidés à étudier ce médicament chez quelques malades, afin de nous forger si possible une opinion personnelle à son sujet. Mais quel test fallait-il choisir pour cette étude ?

Un certain nombre d'auteurs ont insisté sur la variabilité du taux du cholestérol sanguin chez l'individu sain comme chez l'artérioscléreux, variabilité qui ne permet pas de juger très aisément de la valeur réelle des *facteurs dits hypocholestérolémiant*s. Les acquisitions récentes dans le domaine des lipoprotéines tendent d'autre part à faire reléguer le dosage de la cholestérolémie au dernier rang des critères à utiliser dans l'appréciation de ces facteurs.

Or, il faut reconnaître que, bien souvent, sinon toujours, un lipidogramme anormal s'accompagne d'une anomalie de la cholestérolémie, et qu'en règle générale, un médicament agissant sur l'un, modifie l'autre également. Si donc l'analyse des diverses lipoprotéines apporte une précision d'ordre qualitatif à la connaissance des lipides athérogènes, elle n'apparaît, en revanche, par indispensable pour apprécier quantitativement l'action d'une substance hypocholestérolémiante.

Ceci nous a encouragé à ne baser notre travail que sur la simple évaluation de la cholestérolémie avant et après l'administration d'un hypocholestérolémiant, à défaut d'une méthode certes plus exacte, mais combien plus difficile à appliquer matériellement.

Reconnaissons d'emblée que notre série de malades, pour des raisons indépendantes de nos efforts, se limite malheureusement à

fort peu de chose. En effet, ce n'est que 11 patients qu'il a été possible de tester, dont 8 seulement sont utilisables. Car parfois, les dosages du taux du cholestérol ont montré de tels écarts d'un jour à l'autre qu'il ne nous a pas été loisible d'en tenir compte.

L'âge de nos 8 malades s'étend de 59 à 79 ans ; il est en moyenne de 70 ans. Deux sujets ont été choisis en raison du taux élevé de leur cholestérolémie : 364 mg % chez l'un, et 372 mg % chez l'autre, sans que leur hypercholestérolémie s'accompagne pour autant d'hypertension artérielle ni d'aucun trouble manifestement lié à l'artériosclérose. Les six autres patients, dont quatre étaient hypertendus, se trouvaient en revanche tous hospitalisés pour des séquelles de thrombose artérielle : hémiplegie dans cinq cas, infarctus du myocarde dans le dernier cas.

Comme nous l'avons déjà dit, nous n'avons guère dû nous contenter, pour contrôler l'efficacité de notre médicament, que de la détermination de la cholestérolémie avant et en fin de traitement, que nous avons complétée, moins souvent que nous l'aurions souhaité d'ailleurs, par quelques dosages du cholestérol estérifié. Tous ces dosages chimiques ont été assurés par le Laboratoire Central de l'Hôpital cantonal de Genève, dont nous remercions le Directeur, Dr M. Sanz.

L'amide de l'acide phényl-éthyl-acétique ou *Hypostérol* * qui se présente sous forme de comprimés dosés à 0,40 g, a été administré à tous nos patients à la dose de 3,20 g par jour (3 comprimés le matin, 3 à midi et 2 le soir), pendant des laps de temps assez variables mais un peu courts, allant de 2 à plus de 4 semaines. Deux raisons ont fait que nous n'avons pas pu prolonger davantage les périodes d'administration : intolérance gastrique amenant certains malades à refuser de poursuivre le traitement ; départs prématurés de l'hôpital rendant les contrôles ultérieurs des taux de cholestérol pratiquement impossibles.

Résultats. — Nous avons groupé nos quelques résultats sur le tableau I. La lecture de ce tableau nous permet de mettre en relief les éléments suivants :

1. Trois malades présentaient au départ une cholestérolémie supérieure à 350 mg %. Deux seulement ont répondu à l'Hypostérol

* Nous adressons nos vifs remerciements aux Etablissements Maurice Porte, de Genève, représentant la maison française Théraplix, de nous avoir procuré l'Hypostérol.

par une baisse assez significative du cholestérol sanguin, de 22 %, respectivement en 3 et 4 semaines. La troisième n'a pas réagi.

2. La seule patiente dont le taux de cholestérol se situait entre 300 et 350 mg % réagit en moins de 3 semaines par une chute équivalente à 26 % du chiffre de départ.

3. Quatre sujets offraient une cholestérolémie comprise entre 200 et 250 mg % qui a fléchi dans les quatre cas d'autant moins que le taux initial était moins élevé.

4. Le cholestérol estérifié, déterminé au cours de cinq essais, a subi, à une exception près (cas No 5), des variations analogues à celles du cholestérol total, mais généralement plus accentuées. En sorte que le rapport $\frac{E}{T}$ fléchit 3 fois sur 5, reste stable une fois (cas No 2) et augmente dans le cas No 5.

Commentaires. — Ils seront forcément brefs étant donné le nombre restreint de nos essais cliniques. Les résultats exposés ci-dessus nous autorisent cependant à reconnaître à l'Hypostérol une action hypocholestérolémiant certaine, et à confirmer dans la mesure de nos moyens, les résultats publiés par COTTET et ses collaborateurs.

Il semble bien que l'effet hypocholestérolémiant est d'autant moins net que la cholestérolémie de départ est moins élevée, les écarts de 7 % et 6 % observés dans les cas 7 et 8 pouvant d'ailleurs être considérés comme presque négligeables.

En revanche, nous n'avons pas enregistré, chez nos trois malades du groupe supérieur, c'est-à-dire dont le taux de cholestérol dépassait 350 mg %, de chute aussi considérable que celle dont fait mention la statistique de COTTET et collaborateurs concernant des malades de la même catégorie (dont le nombre ne se montait d'ailleurs guère qu'à 6). L'un des nôtres (cas No 2) n'a même accusé aucun fléchissement de son cholestérol sérique.

D'autre part, en ce qui concerne le cholestérol estérifié, qui s'était généralement modifié, dans la statistique des auteurs parisiens, dans les mêmes proportions que le cholestérol total, il subit à trois reprises, dans notre série, une baisse proportionnellement plus forte que celle du cholestérol total, et une fois seulement l'inverse. Il reste pour l'heure difficile de donner de ce phénomène une explication définitive. Peut-être l'Hypostérol entrave-t-il à la fois la biosynthèse

du cholestérol et les processus enzymatiques qui sont à la base de son estérification au sein du parenchyme hépatique ?

Quant à la tolérance de l'Hypostérol, elle s'est montrée excellente sauf pour l'estomac, puisque plusieurs de nos patients ont éprouvé des aigreurs gastriques suffisamment désagréables pour nous obliger à suspendre la médication. La dose prescrite nous paraît d'ailleurs un peu excessive et difficile à faire accepter aux malades pendant tant de semaines. C'est là, nous semble-t-il, avec les petits désagréments gastriques qu'elle entraîne, les deux défauts majeurs de cette nouvelle médication.

Conclusions

1. D'après les résultats obtenus chez ce nombre limité de sujets, nous pouvons avancer que l'Hypostérol exerce un effet hypocholestérolémiant net chez la majorité d'entre eux, particulièrement chez ceux dont le taux initial du cholestérol sérique est égal ou supérieur à 250 mg %. L'Hypostérol est donc un médicament efficace.

2. Les proportions dans lesquelles la cholestérolémie totale diminue sont comprises entre 20 et 30 % des chiffres de départ. Elles sont supérieures en ce qui concerne l'abaissement du taux du cholestérol estérifié (de 40 à 50 %).

3. Les seuls inconvénients de l'Hypostérol nous paraissent être la forte dose à laquelle il doit être prescrit pour être actif, et la légère intolérance gastrique qu'il entraîne de temps à autre. En revanche, le fait de pouvoir être administré per os nous semble constituer un avantage insigne.

IX. Sommaire

D'innombrables travaux expérimentaux et recherches d'ordre statistique ont permis d'affirmer, puis de préciser l'existence d'étroites relations entre l'artériosclérose et le métabolisme lipidique. L'hypercholestérolémie a paru longtemps être la traduction essentielle du trouble métabolique dont s'accompagne l'athéromatose artérielle, bien que l'on sache maintenant qu'elle n'en est qu'un des reflets, d'autres substances plasmatiques de constitution très complexe, les lipoprotéines, se montrant elles aussi profondément perturbées.

Néanmoins l'hypercholestérolémie est trop intimement et trop régulièrement liée à la maladie artérielle qui nous occupe, pour que l'on n'ait pas tenté d'en réduire le taux à tout prix. De là sont nées les mesures diététiques destinées à réduire autant que faire se peut l'apport du cholestérol exogène, ce qui ne supprime d'ailleurs pas l'élaboration du cholestérol endogène, dont on sait aujourd'hui l'importance. De là proviennent également les thérapeutiques médicamenteuses dites « hypocholestérolémiantes », qui se multiplient d'année en année. Malheureusement, le grand nombre des produits proposés, à l'heure actuelle, au corps médical, montre assez que leur prétendu pouvoir d'inhibition sur l'hypercholestérolémie et sur le développement de l'athéromatose est encore trop souvent sujet à caution.

Cela nous a encouragé à étudier l'un de ces remèdes derniers-nés, l'Hypostérol, récemment mis au point par des auteurs français et préparé par la firme parisienne Theraplix. Il s'agit de l'amide phényl-éthyl-acétique qui, en jouant le rôle d'un faux métabolite, perturberait la biosynthèse du cholestérol endogène, et abaisserait par voie de conséquence le taux sanguin de ce lipide.

Nos recherches personnelles ne portent que sur huit malades. Leurs résultats nous permettent cependant d'affirmer que l'Hypostérol exerce un effet hypocholestérolémiant très net, pour autant que le taux sanguin initial du cholestérol soit égal ou supérieur à 250 mg %. Des études plus étendues et plus prolongées seraient nécessaires pour déterminer si le médicament possède, en plus de ses propriétés hypocholestérolémiantes, celles de normaliser l'équilibre et le taux des lipoprotéines et surtout d'influencer favorablement l'évolution de l'artériosclérose.

No	Init.	Sexe	Age	I.A.H.	Etat vasc.	Dose totale (g)	Durée tr. (j.)	Cholestérolémie totale (T)			Cholest. estérifié (E)			Rapport $\frac{E}{T}$	
								avant (mg)	après (mg)	écart (en %)	avant (mg)	après (mg)	écart (en %)	avant	après
								%	%		%	%			
1.	N.B.	F	63	20/9 1/2	Hémiplégie	60,8	19	380	296	— 22 %	204	102	— 50 %	0,54	0,34
2.	A.C.	F	59	13/7 1/2	normal	99,2	31	372	374	0	110	108	0	0,29	0,29
2.	M.S.	F	79	14/9	normal	89,6	28	364	282	— 22 %	—	—	—	—	—
4.	C.M.	F	64	25/12	Hémiplégie Claud. interm.	60,8	19	340	252	— 26 %	175	88	— 50 %	0,51	0,35
5.	P.V.	F	77	15 1/2/8 1/2	Hémiplégie	102,4	32	248	175	— 29 %	85	109	+ 28 %	0,34	0,62
6.	A.M.	M	67	17/10 1/2	Infarc. myoc.	41,6	13	238	196	— 12 %	—	—	—	—	—
7.	J.C.	F	78	21/8 1/2	Hémiplégie	60,8	19	229	212	— 7 %	127	68	— 46 %	0,55	0,32
8.	P.F.	M	78	14 1/2/15 1/2	Hémiplégie	54,4	17	223	210	— 6 %	—	—	—	—	—

Tableau I. Modifications de la cholestérolémie de huit malades sous l'influence d'un traitement d'Hypostérol.

X. Bibliographie

1. ANITSCHKOW N. et CHALATOW S. *Ueber experimentelle Cholesterinteatose*. Zentralbl. d. allg. Path. u. path. Anat. 24, 1-12, 15 janv. 1913.
2. BARBER J.M. et GRANT A.P. *The serum cholesterol and other lipids after administration of sitosterol*. Brit. Heart J. 17, 296-298, juill. 1955.
3. BARGETON D., KRUMM-HELLER C. et TRICAUD M.E. *Influence de l'âge et d'un acétate substitué sur le cholestérol sérique chez le rat*. Compt. rend. Soc. biol. 148, 63-65, janv. 1954.
4. BARR D.P. *Chemical studies of the blood in arteriosclerosis*. Trans. Fifth Conference on Factors Regulating Blood Pressure. Josiah Macy Jr. Foundation, New York 1951, p. 13.
5. BARR D.P. *The basis for dietary treatment in the prevention and control of atherosclerosis*. Am. J. Med. 13, 655-667, déc. 1952.
6. BARR D.P. *Some chemical factors in the pathogenesis of atherosclerosis*. Circulation 8, 641-654, nov. 1953.
7. BIGGS M.W. et COLMAN D. *A quantitative metabolic defect in lipid metabolism associated with abnormal serum lipoproteins in man*. Circulation 7, 393-402, mars 1953.
8. BIGGS M.W. et KRITCHEVSKY D. *Observations with radioactive hydrogen (H^3) in experimental atherosclerosis*. Circulation 4, 34-42, juill. 1951.

9. BIGGS M.W., KRITCHEVSKY D., COLMAN D., GOFMAN J.W., JONES H.B., LINDGREN F.T., HYDE G. et LYON T.P. *Observations on the fate of ingested cholesterol in man*. Circulation 6, 359-366, sept. 1952.
10. BINET L., BOUR H. et BOURLIERE F. *Sénescence et médication iodée*. Presse méd. 59, 1479, 10 nov. 1951.
11. BRAGDON J.H. *Spontaneous atherosclerosis in the rabbit*. Circulation 5, 641-646, mai 1952.
12. CHAIKOFF I.L., LINDSAY S., LORENZ F.W. et ENTENMAN C. *Production of atheromatosis in aorta of bird by administration of diethylstilboestrol*. J. Exper. Med. 88, 373-388, sept. 1948.
13. CONFERENCE ON THERAPY. READER G., DOCK W., WRIGHT I.S., KELLNER A., BARR D., TOLSTOI E., FOLEY W.T., EDER H. et GOLD H. *Low cholesterol diet in the treatment of atherosclerosis*. Am. J. Med. 12, 357-365, mars 1952.
14. COTTET J., MATHIVAT A. et REDEL J. *Etude thérapeutique d'un hypocholestérolémiant de synthèse : l'acide phényl-éthyl-acétique*. Presse méd. 62, 939-941, 16 juin 1954.
15. COTTET J., REDEL J., KRUMM-HELLER C. et TRICAUD M.E. *Pouvoir hypocholestérolémiant du phényl-éthyl-acétate de sodium (22 TH) sur le rat*. Bull. Acad. nat. méd. 137, 441-442, 28 juill. 1953.
16. COTTET J., VIGNALOU J., REDEL J. et COLAS-BELCOUR. *Propriétés hypocholestérolémiantes des acides phényl-éthyl-acétique (22 TH) et phényl-méthyl-acétique (4082 TH)*. Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris 69, 903-908, 6 nov. 1953.
17. DAUBER D.V. et KATZ L.N. *Experimental cholesterol atheromatosis in omnivorous animal, the chick*. Arch. Path. 34, 937-950, déc. 1942.
18. DAUBER D.V. et KATZ L.N. *Experimental atherosclerosis in chick*. Arch. Path. 36, 473-492, nov. 1943.
19. DAVIDSON J.D. *Diet and lipotropic agents in arteriosclerosis*. Am J. Med. 11, 736-748, déc. 1951.
20. DAVIDSON J.D., MEYER W. et KENDALL F.E. *The effect of choline and inositol upon experimental canine arteriosclerosis*. Circulation 2, 471-472, sept. 1950.
21. DAVIDSON J.D., MEYER W. et KENDALL F.E. *Effect of choline upon experimental canine arteriosclerosis*. Circulation 3, 332-338, mars 1951.
22. DEDICHEN J. et STROEM A. *Death from degenerative cardiovascular disease in Norway during the last war*. Acta med. Scandinav. Suppl. CCXXXIX (239) 138, 150-151, 1950.

23. ENGELBERT H. et MASSELL T.B. *Heparin in the treatment of advanced peripheral atherosclerosis*. A preliminary report. Am. J. M. Sc. 225, 14-19, janv. 1953.
24. GALEONE A. et BOERO P. *Il quadro lipidico de sangue nei soggetti aterosclerotici : sue modificazioni in seguito a trattamento con tocoferolo*. Acta gerontol. 1, 3-23, nov.-déc. 1951.
25. GERTLER M.M., GARN S.M. et BLAND E.E. *Age, serum cholesterol and coronary artery disease*. Circulation 2, 517-522, oct. 1950.
26. GOFMAN J.W., LINDGREN F., ELLIOTT H., MANTZ W., HEWITT J., STRISOWER B. et HERRING V. *The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis*. Science 111, 166-171, 17 févr. 1950.
27. GOFMAN J.W., JONES H.B., LINDGREN F.T., LYON T.P., ELLIOTT H.A. et STRISOWER B. *Blood lipids and human atherosclerosis*. Circulation 2, 161-178, août 1950.
28. GOFMAN J.W. et JONES H.B. *Obesity, fat metabolism and cardiovascular disease*. Circulation 5, 514-517, avril 1952.
29. GRODDECK H. *Atheromatose*. Ztschr. f. Alterforsch. 1, 238-244, 1939.
30. GRUENER A., HILDEN T., RAASCHOU F. et VOGELIUS H. *Heparin treatment of angina pectoris*. Am. J. Med. 14, 433-437, avril 1953.
31. HELLMAN L., ROSENFELD R.S. et GALLAGHER T.F. *Cholesterol synthesis from C¹⁴ acetate in man*. J. Clin. Investigation 33, 142-149, févr. 1954.
32. HELLMAN L., ROSENFELD R.S., EIDINOFF M.L., FUKUSHIMA D.K., GALLAGHER T.F., WANG C.I. et ADLERSBERG D. *Isotopic studies of plasma cholesterol of endogenous and exogenous origins*. J. Clin. Investigation 34, 48-60, janvier 1955.
33. HENSCHEN F.J. *Geographic and historical pathology of arteriosclerosis*. J. Gerontol. 8, 1-5, janv. 1953.
34. HERRMANN G.R. *Lipotropic effect of choline in atherosclerosis ; experimental studies*. Arch. Inst. cardiol. Mexico 16, 421-431, 31 oct. 1946.
35. HERRMANN G.R. *Inositol decholesterization in old hens*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 63, 436-438, nov. 1946.
36. JONES H.B., GOFMAN J.W., LINDGREN F.T., LYON T.P., GRAHAM D.M., STRISOWER B. et NICHOLS A.V. *Lipoproteins in atherosclerosis*. Am. J. Med. 11, 358-380, sept 1951.

37. KELLNER A., CORRELL J.W. et LADD A.T. *Modification of experimental atherosclerosis by means of intravenous detergents.* Am. Heart J. 38, 460, sept. 1949.
38. KUHN W. et KNUCHEL F. *Zur Wirkung von Placenta-Trochenge-webe auf arteriosklerotische Veränderungen.* Mediz. Klin. 49, 1363-1366, 27 août 1954.
39. LEINWAND I. et MOORE D.H. *Simultaneous studies on the serum lipids and the electrophoretic pattern of the serum protein in man: action of inositol and other substances.* Am. Heart J. 38, 467, sept. 1949.
40. LEVINSKY W.J., SHUMAN C.R., ROBBINS R. et MEZAROS J. *The effect of heparin on the formation of P³² — labeled phospho-lipid.* J. Lab. a. Clin. Med. 41, 899-905, juin 1953.
41. LONDON I.M. et RITTENBERG D. *Deuterium studies in normal man. The rate of synthesis of serum cholesterol.* J. Biol. Chem. 184, 687-691, juin 1950.
42. MALMROS H. *The relation of nutrition to health. A statistical study of the effect of the war — time on arteriosclerosis, cardiosclerosis, tuberculosis and diabetes.* Acta med. Scandinav. Suppl. CCXLVI (246) 138, 137-153, 1950.
43. MAN E.B. et PETERS J.B. *Variations of serum lipids with age.* J. Lab. a. Clin. Med. 41, 738-744, mai 1953.
44. MATHIVAT A. et COTTET J. *Essais cliniques d'un hypocholestéro-lémiant, l'acide phényl-éthyl-acétique.* Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris 69, 1030-1048, 4 déc. 1953.
45. MEYER W.W. *Die Eiweissablagerung im Werdegang der Arteriosklerose.* Klin. Wchsehr. 30. 244-253, 15 mars 1952.
46. MORETON J.R. *Atherosclerosis and alimentary hyperlipemia.* Science 106, 190-191, 29 août 1947.
47. MORETON J.R. *Physical state of lipids and foreign substances producing atherosclerosis.* Science 107, 371-373, 9 avril 1948.
48. MORETON J.R. *Chylomicronemia, fat tolerance, and atherosclerosis.* J. Lab. a. Clin. Med. 35, 373-384, mars 1950.
49. MORRISON L.M. *Diet and atherosclerosis.* Ann. Int. Med. 37, 1172-1180, déc. 1952.
50. MORRISON L.M. et ROSSI A. *Absorption of aortic atherosclerosis by choline feeding.* Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 69, 283-284, nov. 1948.

51. ODIER J. *Evolution du traitement diététique de l'artériosclérose.* Rev. méd. Suisse rom. 73, 1033-1047, 25 déc. 1953.
52. ORIIANSKY A. *La sclérose des artères coronaires en Suisse.* Rev. méd. Suisse rom. 39, 276-286, 20 juin 1919.
53. PETERSON D.W. *Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks.* Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 78, 143-147, oct. 1951.
54. POLLAK O.J. *Prophylaxis of atherosclerosis through stabilization of blood cholesterol.* Geriatrics 6, 309-313, sept.-oct. 1951.
55. POLLAK O.J. *Successful prevention of experimental hypercholesteremia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit.* Circulation 7, 696-701, mai 1953.
56. POLLAK O.J. *Reduction of blood cholesterol in man.* Circulation 7, 702-706, mai 1953.
57. RAYNAUD R., D'ESHOUGUES J.R., PASQUET P. et DI GIOVANNI S. *Etude des lipoprotéines par l'électrophorèse sur papier dans l'athérosclérose (premiers résultats).* Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris 69, 394-402, 24 avril 1953.
58. READ J.T. et OBETZ R.C. *Clinical experience with parenteral heparin-lipotropic therapy in cardiovascular diseases; a preliminary report.* Ohio State M.J. 51, 221-225, mars 1955.
59. REDEL J. et COTTET J. *Action hypocholestérolémiant d'acides acétiques disubstitués.* Compt. rend. Acad. Sc. 236, 2553-2555, 29 juin 1953.
60. RINEHART J.F. et GREENBERG L.D. *Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient monkeys.* Am. J. Path 25, 481-491, mai 1949.
61. RINZLER S.H., TRAVELL J., BAKST H., BENJAMIN Z.H., ROSENTHAL R.L., ROSENFELD S. et HIRSCH B.B. *Effect of heparin in effort angina.* Am. J. Med. 14, 438-447, avril 1953.
62. ROCH R. et BESSER R. *Modifications de la cholestérolémie dues aux restrictions alimentaires.* Schweiz. med. Wschr. 76, 384-386, 4 mai 1946.
63. SELVINI A., RIZZI F. et GIUDICE N. *Fattori lipotropi e aterosclerosi sperimentale.* Folia cardiol. 11, 371-382, 31 août 1952.
64. SHERBER D.A. et LEVITES M.M. *Hypercholesteremia. Effect on cholesterol metabolism of a polysorbate 80-choline-inositol complex (minichol).* J.A.M.A. 152, 682-686, 20 juin 1953.

65. SIPERSTEIN M.D., NICHOLS C.W. et CHAIKOFF I.L. *Prevention of plasma cholesterol elevation and atheromatosis in the cholesterol-fed bird by the administration of dihydrocholesterol*. Circulation 7, 37-41, janv. 1953.
66. SNAPPER I. *Chinese Lessons to Western Medicine*. New York, Interscience Press. 1941, p. 160.
67. STEINER A. *Effect of choline in prevention of experimental atherosclerosis*. Arch. Path. 45, 327-332, mars 1948.
68. STEINER A. et DOMANSKI B. *Serum cholesterol level in coronary arteriosclerosis*. Arch. Int. Med. 71, 397-402, mars 1943.
69. STEINER A. et KENDALL F.E. *Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil*. Arch. Path. 42, 433-444, oct. 1946.
70. TAMCHES A. *Propriétés antiathéromateuse de l'héparine. Preuves objectives, cliniques et biologiques*. Presse méd. 61, 1382, 24 oct. 1953.
71. TURNER K.B. et STEINER A. *Long term study of variation of serum cholesterol in man*. J. Clin. Investigation 18, 45-49, janv. 1939.
72. WAKERLIN G.E. *Recent advances in the pathogenesis and treatment of atherosclerosis*. Ann. Int. Med. 37, 313-322, août 1952.
73. WALKER W.J., LAWRY E.I., LOVE D.E., MANN G.V., LEVINE S.A. et STARE F.J. *Effect of weight reduction and caloric balance on serum lipoprotein and cholesterol level*. Am. J. Med. 14, 654-664, juin 1953.
74. WEISS S.B., MARX L. et MARX W. *The effects of thyroid and of choline and inositol on cholesterol distribution in rats fed a high cholesterol diet*. Endocrinology 50, 192-198, févr. 1952.
75. WISSLER R.W., COLLINS J.L., SCHROEDER M. et SOULES K. *Factors responsible for lipomatous and atheromatous lesions in coronary arteries of rat*. Federation Proc. 12, 407, mars 1953.

